

内分泌腺疾病及代谢病个案报道

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001972

1例两性霉素 B 脂质体联合泊沙康唑治疗儿童糖尿病合并肺毛霉菌病并文献复习

谢晓虹¹, 赵顺英²

(1. 重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、国家儿童健康与疾病临床医学研究中心、儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地、儿科学重庆市重点实验室, 重庆 401122;
2. 首都医科大学附属北京儿童医院呼吸二科, 北京 100045)

【摘要】目的:探索两性霉素 B 脂质体联合泊沙康唑治疗儿童糖尿病合并肺毛霉菌病的有效性和安全性。**方法:**回顾性分析 1 例儿童糖尿病合并肺毛霉菌病患者应用两性霉素 B 脂质体联合泊沙康唑治疗过程并文献复习。**结果:**支气管镜下发现左肺上叶段支气管痰栓堵塞和肉芽增生, 支气管肺泡灌洗液涂片见毛霉菌, 诊断肺毛霉菌病。予两性霉素 B 脂质体静脉治疗 1 周后复查胸部 CT 发现左上肺空洞样改变, 加用泊沙康唑口服。两性霉素 B 治疗 3 周时患者出现窦性心动过缓伴室性早搏, 停两性霉素 B 脂质体后好转。改为泊沙康唑序贯治疗至 12 周, 患者左上肺空洞消失且未出现不良反应。**结论:**儿童糖尿病合并肺毛霉菌病少见且治疗困难, 两性霉素 B 脂质体联合泊沙康唑治疗方案为临床治疗提供诊疗经验。

【关键词】肺毛霉菌病; 糖尿病; 两性霉素 B 脂质体; 泊沙康唑; 儿童

【中图分类号】R720.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-09-08

Efficacy and safety of liposomal amphotericin B combined with posaconazole in treatment of diabetes mellitus with pulmonary mucormycosis in children: a case report and literature review

Xie Xiaohong¹, Zhao Shunying²

(1. Department of Respiratory Medicine; Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; National Clinical Research Center for Child Health and Disorders; China International Science and Technology Cooperation base of Child development and Critical Disorders; Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics; 2. The Second Respiratory Ward, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the efficacy and safety of liposomal amphotericin B combined with posaconazole in the treatment of diabetes mellitus with pulmonary mucormycosis in children. **Methods:** A retrospective analysis was performed on the treatment of a child with diabetes mellitus and pulmonary mucormycosis by liposomal amphotericin B combined with posaconazole, and the relevant literature was reviewed. **Results:** Sputum bolt occlusion and granulomatous hyperplasia were found in the segmental bronchi of the left upper lobe, and mucorales were found in bronchoalveolar lavage fluid, so a diagnosis of pulmonary mucormycosis was made. After intravenous administration of liposomal amphotericin B for 1 week, a chest CT re-examination revealed cavity-like changes in the left upper lung, and oral posaconazole was added. At 3 weeks of administration of liposomal amphotericin B, the patient developed sinus bradycardia with premature ventricular beats, which improved after discontinuation of liposomal amphotericin B. The medication was changed to sequential administration of posaconazole up to the 12th week, and the cavities in the left upper lung disappeared without any adverse reaction observed. **Conclusions:** Diabetes mellitus with pulmonary mucormycosis in children are rare and difficult to treat. The regimen of liposomal amphotericin B combined with posaconazole provides some reference for the clinical diagnosis and treatment of the condition.

【Key words】 pulmonary mucormycosis; diabetes mellitus; liposomal amphotericin B; posaconazole; child

作者介绍: 谢晓虹, Email: 68621472@qq.com,

研究方向: 儿童呼吸道感染及病原学。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190222.0832.002.html>

(2019-02-22)

毛霉菌病是由接合菌亚纲真菌引起的感染性疾病,临床以毛霉菌属和根霉菌属常见。致病原可入侵血管导致血栓形成和组织坏死,因此毛霉菌最初感染局部表浅组织,随后迅速侵袭深部组织如肺部、鼻窦、眼眶和大脑等,或引起全身播散性疾病。成人毛霉菌病危险因素包括:①粒细胞减少相关的免疫抑制、血液系统恶性疾病和实体器官移植;②糖尿病,尤其酮症酸中毒患者;③铁螯合剂去铁胺治疗铁超负荷状态;④创伤或烧伤引起皮肤严重破损^[1]。近年来儿童毛霉菌病逐渐成为重要且威胁生命的感染性疾病,治疗困难且死亡率高,总体死亡率达 33.3%~64%^[2-3]。本文报道 1 例两性霉素 B 脂质体(liposomal amphotericin B, LAMB)联合泊沙康唑(posaconazole, PCZ)治疗儿童糖尿病合并肺毛霉菌病并文献复习。

1 临床资料

患儿,女,13 岁 3 个月,因间断发热伴咳嗽 1 周,神萎 3 d 于 2018 年 1 月入院。1 年半前确诊 1 型糖尿病,予短效胰岛素控制血糖,未严格监测血糖。查体:T 37.5 °C,呼吸 27 次/min,心率 105 次/min,血压 120/68 mmHg,体质量 40 kg,神清神萎,双侧瞳孔等大等圆,约 2.5 mm,光反射可,无深大呼吸,无吸气性三凹征,双肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音,心音有力律齐,心脏各瓣膜区未闻及杂音,腹软,肝脾不大,双侧克氏征、布氏征和巴氏征均阴性。入院诊断为:肺炎、糖尿病酮症酸中毒。辅助检查:血常规:白细胞 15.4×10^9 个/L,中性粒细胞百分比 83.9%,淋巴细胞百分比 14.2%,血红蛋白 120 g/L,

血小板 297×10^9 个/L, C-反应蛋白:172 mg/L,血糖 11.8 mmol/L,尿常规:酮体(3+),尿糖(4+)。入院诊断:肺炎、糖尿病酮症酸中毒。入院后查血电解质:钠离子 134 mmol/L,钾离子 2.9 mmol/L,胸部 X 线计算机体层增强扫描(computer tomography, CT):左上肺实变(图 1),肝肾功、心肌标志物未见明显异常。入院后予补液对症纠正酮症酸中毒,胰岛素控制血糖,头孢哌酮舒巴坦静滴抗感染及补钾等治疗,患儿仍发热,呼吸道症状无缓解,行支气管镜检查:左肺上叶段支气管痰栓堵塞和肉芽增生,取支气管肺泡灌洗液涂片见毛霉菌,抗酸杆菌阴性,培养未见细菌或真菌生长,血培养未见细菌生长。血真菌(1-3)-8-D 葡聚糖、半乳糖甘露聚糖均阴性。诊断为肺毛霉菌病,加用 LAMB 静滴抗真菌治疗。LAMB 从 0.1 mg/kg qd 增量至 2 mg/kg qd,速度为 0.1 mg/(kg·d)。治疗 1 周(LAMB 0.7 mg/kg),患儿偶低热,咳嗽好转,胸部 CT 示左上肺实变伴空洞(图 2);治疗第 9 天时(LAMB 0.9 mg/kg qd)患儿低钾血症(2.4~3.0 mmol/L),予静脉补钾,加 PCZ 随餐口服(200 mg q8h),未再发热。治疗 3 周时(LAMB 2 mg/kg qd,总量 920 mg, PCZ 200 mg q8h)复查胸片示左上肺实变好转(图 3),但患儿夜间睡眠心率慢,40~60 次/min,无头晕、心前区不适,血压 100/60 mmHg, BNP:103.9 pg/mL,高敏肌钙蛋白-I:0.002 ng/mL,心电图:心率 44~48 次/min,窦性心动过缓伴窦性心律不齐,II、III 导联 T 波低平。心脏彩超:左室内径轻度增大,二尖瓣反流(少量);24 h 动态心电图:窦性心律,窦性心动过缓,室性早搏部分二联律, T 波改变。停用 LAMB,继续口服 PCZ,予磷酸肌酸、复合辅酶保心等治疗后,夜间心率回升(60~85 次/min)。复查心脏彩超:各房室

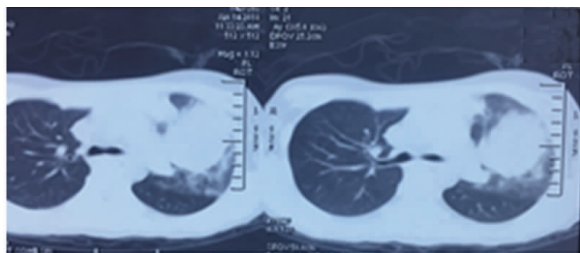


图 1 入院时患儿胸部 CT,提示左上肺实变

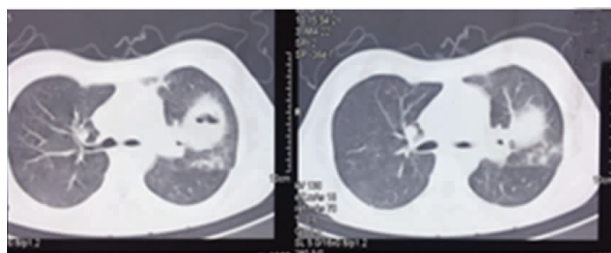


图 2 经两性霉素 B 脂质体治疗 1 周后复查胸部 CT,提示左上肺空洞形成

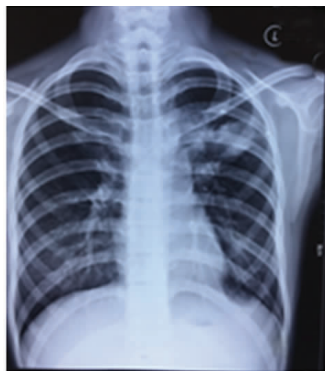


图 3 两性霉素 B 脂质体(3 周)联合泊沙康唑(12 d)治疗时胸片检查,提示左上肺实变好转



图 4 泊沙康唑治疗 3 周复查胸片,提示左上肺实变较前吸收



图 5 泊沙康唑治疗 12 周复查胸部 CT,提示左上肺空洞消失,其内支气管扩张

内径正常;心电图:窦性心律不齐,复查胸片提示左上肺实变有所吸收(图4)。治疗期间输注 LAMB 时胰岛素泵维持控制血糖(3.6~14 mmol/L),停 LAMB 单用 PCZ 时,调整为胰岛素皮下注射控制血糖(5~15 mmol/L),血钾水平波动在 2.8~3.5 mmol/L,监测血常规+C-反应蛋白和肝肾功未见明显异常。患儿出院后继续 PCZ 单药治疗,胰岛素皮下注射并监测控制血糖(4~10 mmol/L),监测血常规、肝肾功及电解质未见明显异常,治疗 12 周时复查胸部 CT,提示左上叶条索影(图5),空洞愈合,停用 PCZ 未复发。

2 文献复习

在 PubMed 数据库、万方数据库和中国知网数据库分别以 liposomal amphotericin B、amphotericin B(AMB)、posaconazole、pulmonary mucormycosis、mucormycosis、zygomycosis 和两性霉素 B 脂质体、两性霉素 B(amphotericin B, AMB)、泊沙康唑、肺毛霉菌病、毛霉菌病为关键词检索,设定检索时间为 2006 年 1 月至 2017 年 12 月,共检索 3 篇文献^[2,4-5],均为国外文献,计入本例共 5 名患者,现将临床资料进行总结(表 1)。结果显示 LAMB/AMB 联合 PCZ 治疗儿童患者 5 人,患者平均年龄(11.6±1.9)岁,诊断肺毛霉菌病 2 例,鼻脑毛霉菌病、皮肤型毛霉菌病和混合型毛霉菌病各 1 例;致病原为毛霉属 2 例,根霉属、根毛霉属各 1 例;基础疾病为白血病 2 例,糖尿病 2 例。LAMB+PCZ 方案 4 例,AMB+PCZ 方案 1 例,合并外科手术 2 例;治疗过程中出现不良反应 2 例,经治疗后治愈 4 例,死亡 1 例。

3 讨论

与成人相比,儿童毛霉菌病分型与年龄有关,新生儿及婴儿多见胃肠道型或皮肤型,年长儿多见肺型和鼻-脑型;高危人群除涵盖成人高危人群特点,还包括早产儿;年龄小于 1 岁、骨髓移植后免疫抑制治疗和播散性感染是死亡的独立危险因素^[2-3]。肺部毛霉菌感染既可以是毛霉菌病肺型,也可代

表播散性毛霉菌病的肺部受累,起病凶险,进展迅速,成人死亡率为 40%~76%。与成人类似,儿童肺部毛霉菌感染多发生在血液系统恶性肿瘤患者^[3],但儿童糖尿病患者合并肺毛霉菌感染的相关报道不多,支气管肺泡灌洗液毛霉菌培养阳性率不足 5%,目前儿童难以开展支气管肺组织病理活检,且国内目前仅有 1 例相关报道^[6],因此治疗方案的借鉴性和预后评估价值有限。

AMB 是目前治疗毛霉菌感染的主要药物。Pana 等^[3]报道,在儿童毛霉菌病治疗中,AMB 单药治疗组比药物联合外科手术组死亡率高(23.5% vs. 18.5%),表明抗真菌药物联合外科手术是降低儿童毛霉菌病死亡率的最佳策略^[7-8]。近年来,随着真菌病原谱迁徙和真菌耐药的出现,抗真菌治疗难度增加,新型抗真菌药物研发和早期联合抗真菌药物方案在难治性深部真菌感染的应用已成为人们努力探索的领域。PCZ 是新型三唑类抗真菌药物,为伊曲康唑的衍生物,主要用于预防粒细胞缺乏人群侵袭性念珠菌和曲霉感染。体外实验发现,PCZ 抑制毛霉菌活性强于其他唑类药物,因此可作为 AMB 治疗毛霉菌病有应答的序贯治疗选择,或 AMB 不能耐受或无应答患者的补救治疗选择^[1]。LAMB 是 AMB 的衍生物,其优势在于:肾损害发生率明显低于 AMB;高剂量 LAMB 比同等剂量 AMB 的抗毛霉菌作用强^[9-10],因此联合用药方案将 LAMB 作为核心药物。毛霉菌病动物模型发现,LAMB+PCZ 联合方案降低糖尿病小鼠和激素诱导免疫抑制小鼠肺部、脑部毛霉菌载量及病理损伤程度并提高生存率^[11],临床应用 LAMB+PCZ 联合方案成功治疗毛霉菌病的个案报道增加^[12]。本例肺毛霉菌病患儿伴有糖尿病酮症酸中毒的基础疾病,LAMB 需 5%葡萄糖溶媒配伍,输注时需同时持续泵胰岛素控制血糖,但患者血糖波动范围较大,血糖控制不佳有助于毛霉菌生长,可能是 LAMB 效果不佳的原因之一。在 LAMB 疗效不佳时加用 PCZ 治疗后,患儿临床症状和左上叶空洞样病变好转,故未行外科手术清除局部病灶。但毛霉菌病联合用药方案除此之外,还包括 LAMB+棘白菌素类抗真菌药、LAMB+铁螯合剂类(deferasirox)、LAMB+艾沙康唑;LAMB+PCZ 方案与其他方案相比,缺乏临床观察研究和药效/药代学数据,且部分动物研究并未发现 LAMB/AMB 联

表 1 儿童毛霉菌病联合用药病例总结

性别	年龄 (岁)	基础疾病	诊断	病原	抗真菌 治疗	外科 手术	不良反应	结局	参考 文献
男	4	急性淋巴细胞白血 病	混合型毛霉菌病 (肺、皮肤)	根霉属	LAMB+PCZ	是	文中未提	治愈无复发	4
女	12	车祸伤	皮肤毛霉菌病	毛霉属	LAMB+PCZ	是	阴离子间隙酸中毒,血 清肌酐增高	治愈无复发	5
女	13	糖尿病合并酮症 酸中毒	肺毛霉菌病	支气管肺泡 灌洗液培养 阴性未分型	LAMB+PCZ	否	低钾血症,窦性心动过 缓,室性早搏部分二联 律,T波改变	治愈无复发	本例
女	14	急性粒细胞白血 病	肺毛霉菌病	毛霉属	LAMB+PCZ	否	文中未提	死亡	2
女	15	糖尿病合并酮症 酸中毒	鼻脑毛霉菌病	根霉属	AMB+PCZ	否	文中未提	治愈无复发	2

合 PCZ 方案优于 LAMB/ABM 单药方案^[13-14]。上述不足可能导致 LAMB+PCZ 方案成为临床毛霉菌病联合用药选择的低等级推荐^[15]。LAMB+PCZ 联合用药的效果亟待开展多中心、双盲、随机和对照试验来验证。

LAMB 安全性和有效性为临床治疗毛霉菌病赢得机会,但显著不良反应仍包括低钾血症。糖尿病酮症酸中毒的毛霉菌病患者,在纠正酸中毒和胰岛素控制血糖的环节均可能导致低钾血症。因此,LAMB+PCZ 联合方案治疗糖尿病合并毛霉菌病患者需密切关注药物不良反应。本例患者应用 LAMB 3 周时出现窦性心动过缓伴室性早搏,经停 LAMB 和保心处理后好转,提示 LAMB 的药物不良反应。这与其他研究观察发现相似^[16-17]。LAMB 相关低钾血症可能加重药物所致心动过缓。案例 2 为车祸伤后皮肤毛霉菌病患者,在 LAMB+PCZ 联合治疗过程中出现血肌酐水平进行性增高,停 LAMB 后好转。这一方面提示 LAMB 的副作用,另一方面需警惕不同原发疾病出现不同药物不良反应的概率。PCZ 相关心脏不良反应包括 Q-T 间期延长,本例患者在停用 LAMB 后和 PCZ 单药治疗期间,未再出现心动过缓及其他系统等不良反应,提示口服 PCZ 的相对安全性,但 PCZ 是否增加 LAMB 不良反应发生率并不清楚也尚未见任何报道,需要密切监测患者应用 PCZ 后的肝、肾功能等相关指标。

PCZ 目前仅有口服制剂且只推荐>12 岁儿童患者,因此血药浓度的监测是小年龄儿童应用 PCZ 安全性和有效性评估的重要手段。病例不足之处在于未监测患儿 PCZ 血药浓度,虽然本例患者未出现 PCZ 相关不良反应,但已有研究报告≤12 岁以下儿童患者 PCZ 血药浓度与药物不良反应之间的关系:当 PCZ 血药浓度>1 000 μg/L 时,33.3%的儿童患者出现药物不良反应,最常见的是皮疹和胃肠道症状如腹痛、恶心和呕吐等;当血药浓度<500 μg/L 时,患儿不良反应发生率将至 8.3%^[18]。尽管 PCZ 不良作用发生率与其血药浓度水平不相关,但侵袭性真菌感染时 PCZ 治疗量的血药浓度需高于 700~1 250 μg/L^[18],当 PCZ 在儿童超说明书用药时,尽量开展血药浓度监测将有助于临床制定个体化方案。

4 总 结

本病例在确诊肺毛霉菌病后立即予 LAMB 治疗,当影像学进展时加用 PCZ 联合抗毛霉菌。治疗过程中出现 LAMB 相关心脏损害,但 LAMB 停药后 PCZ 作为序贯治疗效果尚可,最终影像学空洞消失且患儿未出现 PCZ 药物不良反应。如果临床治疗效果不好则需积极考虑手术必要性,避免病情迅速进展导致死亡。

参 考 文 献

[1] Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(1):126-133.

[2] Däbritz J, Attarbaschi A, Tintelnot K, et al. Mucormycosis in paediatric patients: demographics, risk factors and outcome of 12 contemporary cases[J]. Mycoses, 2011, 54(6):e785-788.

[3] Pana ZD, Seidel D, Skiada A, et al. Invasive mucormycosis in children: an epidemiologic study in European and non-European countries based on two registries[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(1):667.

[4] Gupta A, Jain S, Agrawal C, et al. Successful outcome of mucormycosis in two children on induction therapy for acute lymphoblastic leukemia[J]. Indian J Med Paediatr Oncol, 2013, 34(4):313-316.

[5] De Decker K, Van Poucke S, Wojciechowski M, et al. Successful use of posaconazole in a pediatric case of fungal necrotizing fasciitis[J]. Pediatr Crit Care Med, 2006, 7(5):482-485.

[6] 吴迪, 巩纯秀, 李豫川. 儿童 1 型糖尿病合并肺毛霉病一例并文献复习[J]. 中华糖尿病杂志, 2013, 5(7):430-433.

[7] Zaoutis TE, Roilides E, Chiou CC, et al. Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases[J]. Pediatr Infect Dis J, 2007, 26(8):723-727.

[8] Roilides E, Zaoutis TE, Katragkou A, et al. Zygomycosis in neonates: an uncommon but life-threatening infection[J]. Am J Perinatol, 2009, 26(8):565-573.

[9] Gleissner B, Schilling A, Anagnostopoulos I, et al. Improved outcome of zygomycosis in patients with hematological diseases[J]. Leuk Lymphoma, 2004, 45(7):1351-1360.

[10] Ibrahim AS, Avanesian V, Spellberg B, et al. Liposomal amphotericin B, and not amphotericin B deoxycholate, improves survival of diabetic mice infected with *Rhizopus oryzae*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(10):3343-3344.

[11] Luo G, Gebremariam T, Lee H, et al. Efficacy of liposomal amphotericin B and posaconazole in intratracheal models of murine mucormycosis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(7):3340-3347.

[12] Rickerts V, Atta J, Herrmann S, et al. Successful treatment of disseminated mucormycosis with a combination of liposomal amphotericin B and posaconazole in a patient with acute myeloid leukaemia[J]. Mycoses, 2010, 49(S1):27-30.

[13] Rodríguez MM, Serena C, Mariné M, et al. Posaconazole combined with amphotericin B, an effective therapy for a murine disseminated infection caused by *Rhizopus oryzae*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(10):3786-3788.

[14] Ibrahim AS, Gebremariam T, Schwartz JA, et al. Posaconazole mono- or combination therapy for treatment of murine zygomycosis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(2):772-775.

[15] Spellberg B, Ibrahim A, Roilides E, et al. Combination therapy for mucormycosis: why, what, and how?[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(S1):73-78.

[16] 林志强, 张赞玲. 静脉滴注两性霉素 B 脂质体致窦性心动过缓 1 例[J]. 中南药学, 2010, 8(3):240.

[17] 张筠, 李建成. 药物所致心动过缓[J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6(15):3056-3057.

[18] Gwee A, Cranswick N, Curtis N. Posaconazole: promising but problematic in practice in pediatric patients[J]. Pediatr Infect Dis J, 2015, 34(6):604-606.

(责任编辑:冉明会)